川崎病後遺症例の急性期および遠隔期治療

（分担研究：川崎病のサーベイランスに関する研究）

加藤裕久、井上　治

要約：当施設にて過去１１年間に経験した急性期直後の冠状動脈造影にて異常が認められた川崎病１２５例の急性期およびその後の治療について検討した。動脈瘤群は８３例、巨大動脈瘤群は４２例であった。１２例は心筋梗塞を発症し、５例が死亡した。いづれの群でも急性期の治療ではアスピリン単独が最も多かった。病初期より十分なガンマ・グロブリンを投与しても巨大動脈瘤を含む冠状動脈後遺症を残す例が存在した。遠隔期の治療はアスピリン少量投与が最も多いが、巨大動脈瘤では多剤併用を行った。多剤併用にもかかわらず心筋梗塞を発症する例がある一方、怠薬による心筋梗塞例が存在した。

見出し語：川崎病、後遺症、治療、ガンマ・グロブリン、怠薬

【目的】川崎病の急性期治療にガンマ・グロブリンが使用されるようになり冠状動脈後遺症の出現頻度は低下しているものの、ガンマ・グロブリンを投与していても後遺症を残す例が存在する。冠状動脈後遺症は遠隔期に動脈瘤が消退（regression)する例や一方では狭窄性病変へと進展し心筋梗塞をきたす例が存在する。そこで当施設で経験した川崎病後遺症例の急性期およびその後の治療について検討した。

【対象と方法】過去１１年間に当施設で経験した急性期直後の冠状動脈造影にて動脈瘤が認められた川崎病既往児１２５例（男児７７例　女児４８例）を対象とした。冠状動脈瘤の大きさより動脈瘤群（最大径＜８㎜）８３例（男児５０例　女児３３例）、巨大冠状動脈瘤群（最大径≧８㎜）４２例（男児２７例　女児１５例）に分類した。

川崎病急性期の治療および、その後の治療について retrospective に検討した。

【結果】動脈瘤群８３例のうち３例は急性期に死亡した。生存例８０例の急性期治療を表１に示す。アスピリン単独による治療が５４例（６７.５％）と最も多く、病初期または経過中に肝機能障害を呈した例はフルルビプロフェンもしくはディピリダモールにて治療していた。ガンマ・グロブリンを用いた治療は７例に行い２例は病日が経過し動脈瘤形成後に使用しているが、病初期より十分な量を投与したにもかかわらず動脈瘤を形成してくる例が認められた。ステロイド剤は２例に使用していた。

遠隔期治療（表２）はアスピリンの少量投与（５～10

表１　動脈瘤群の急性期治療 (n:80)

アスピリン(ASA)		54例
フルルビプロフェン		2例
ASA→フルルビプロフェン		10例
ASA→フルルビプロフェン＋ディピリダモール		1例
フルルビプロフェン→ASA		2例
ASA→フルルビプロフェン→ディピリダモール		1例
γ-グロブリン使用		7例
13病日(400mg/kg X4)	13病日(2.0g/kg X1)	
10病日(200mg/kg X5)	8病日(200mg/kg X5)	
8病日(400mg/kg X5)	5病日(400mg/kg X5)	
6病日(200mg/kg X4、400mg/kg X1)		
ステロイド使用		2例
プレドニゾロン→ASA		
デキサメタゾン＋フルルビプロフェン→ディピリダモール		

久留米大学医学部小児科：Department of Pediatrics, Kurume University School of Medicine

表2　動脈瘤群の急性期以後の治療 (n:80)

ASA(10mg/kg/day) 44例	regression	39例
	abnormal	6例
ASA(5mg/kg/day) 28例	regression	17例
	abnormal	11例
フルルビプロフェン	regression	3例
ディピリダモール	regression	1例
ASA＋ディピリダモール→ASA	regression	1例
ASA＋ディピリダモール	abnormal	2例

mg／kg）が７３例（９１.３％）と多くをしめていた。動脈瘤の大きさまたは形態から３例でアスピリンとディピリダモールの併用療法を行った。

６１例（７６.３％）はその後の冠状動脈造影にて動脈瘤の regression が認められた。一方、心筋梗塞が１例に発症した。

巨大冠状動脈瘤群４２例は２例で regression が認められたが４０例は異常が残存している。１８例は狭窄性病変へと進展し、そのうち１３例は心筋梗塞を合併した。また２例が死亡している。生存している４０例の急性期治療を表３に示す。動脈瘤群の急性期治療とほとんど変わらずアスピリンによる治療が大半をしめている。また、ガンマ・グロブリンを使用していても巨大冠状動脈瘤を形成してくる例が存在した。

巨大冠状動脈瘤群の遠隔期治療は表４に示すごとく、アスピリン単独療法が８例（２０％）あるものの、多くはアスピリン、ディピリダモール、チクロピジン等の併用療法を行っていた。また一部の症例でワーファリンも使用している。経過中に断層心エコー図にて動脈瘤内に血栓エコーが認められた例や症候性もしくは無症候性心

表３　巨大冠状動脈瘤群の急性期治療 (n:40)

アスピリン(ASA)	23例
ASA→フルルビプロフェン	6例
ASA→ディピリダモール→ASA	1例
フルルビプロフェン→ASA	2例
ASA→ASA＋チクロピジン	2例
プレドニン＋ディピリダモール→ASA	1例
γ-グロブリン使用	5例
16病日(400mg/kg X5)　7病日(400mg/kg X5)	
6病日(2.0g/kg X1)　6病日(200mg/kg X5)	
3病日(400mg/kg X5, 1.0g/kg X1)	

表４　巨大冠状動脈瘤群の遠隔期治療 (n:40)

アスピリン(ASA)	8例
ASA＋ディピリダモール	7例
ASA＋チクロピジン	7例
ASA＋ディピリダモール→ASA	3例
ASA＋チクロピジン→ASA	1例
フルルビプロフェン＋ディピリダモール	1例
フルルビプロフェン＋ワーファリン→フルルビプロフェン	1例
ASA＋チクロピジン＋ワーファリン	1例
ASA＋ディピリダモール→PTCR→ASA＋ディピリダモール	2例
ASA＋ディピリダモール→PTCR→ASA＋チクロピジン	1例
ASA＋ディピリダモール→PTCR→ASA＋ディピリダモール→ASA	1例
ASA＋チクロピジン→PTCR→ASA＋チクロピジン	2例
ASA＋チクロピジン→ASA＋ディピリダモール→PTCR→ASA＋ディピリダモール	1例
ASA＋ディピリダモール→PTCR→ASA＋ディピリダモール＋ワーファリン→PTCR→ASA＋ワーファリン→ASA＋チクロピジン	1例
ASA＋ディピリダモール→CABG→ASA＋ディピリダモール	1例
ASA＋ディピリダモール→PTCR→ASA＋ディピリダモール＋ワーファリン→PTCR→ASA＋ワーファリン→CABG→ASA＋ディピリダモール	1例
フルルビプロフェン→PTCR→ASA＋チクロピジン→CABG→ASA＋チクロピジン	1例

筋梗塞を合併した１０例にウロキナーゼを用いた経皮的冠状動脈内血栓融解療法（ＰＴＣＲ）を行った。本療法では症候性心筋梗塞や冠状動脈内血栓エコーが認められた例では有効であったが、無症候性心筋梗塞例には無効であった。２例に対してバイパス手術を行った。

今回検討した１２５例中１２例に１３回の心筋梗塞が合併した。その時期は急性期に４例（５回）、遠隔期に８例である。１２例中１１例が１９病月以内に心筋梗塞を合併し、１例は３９病月に発症した。１１例は巨大冠状動脈瘤群であった。

心筋梗塞前の治療は、９例では多剤を併用した抗血栓療法を行っていたにもかかわらず心筋梗塞を合併した。ワーファリンの使用をはじめとしたさらに強力な治療が必要と思われる。一方、３例は怠薬により心筋梗塞が発症した。この中には定期的に受診し投薬は受けていたにもかかわらず服用せず、心筋梗塞を合併した例もあり、患児およびその両親への病状説明が十分でなかったと反省させられる例も存在した。（表５）

死亡例は５例（急性期４例、遠隔期１例）であった。その原因は表６に示すが急性期例はＤＩＣが合併してきた例、急激に出現した左心不全によりショック肺様になった例、再心筋梗塞による例と多彩であった。川崎病発病１０年後の遠隔期に突然死した１例は急性期に心筋梗

塞の既往があった。医療機関に搬入された際は心肺停止の状態であり剖検が得られていないので、その原因は確定できないが、再心筋梗塞であった可能性が高いと考えられる。

死亡例の治療経過を見てみると（表７）急性期例（Case１−4）は１例を除いてアスピリンまたはフルルビプロフェンの単剤で治療を開始、Case 4はフルルビプロフェンとガンマ・グロブリンにて治療している。いづれも治療に抵抗し、種々の症状は持続して冠状動脈瘤も合併していた。Case 4は四肢末端の虚血性変化も合併したためアスピリンに加えプロスタグランディンＥ$_1$、ウロキナーゼおよびヘパリンを投与し、強力な治療を行っていたにもかかわらず心筋梗塞を合併し、その後再心筋梗塞にて死亡した。Case 5は急性期に心筋梗塞を合併、その際ＰＴＣＲにて閉塞冠状動脈の再開通が得られ、その後多剤併用による治療を行っていたが突然死した。

川崎病急性期は種々の原因により死亡することがあり抗血栓療法のみでは十分でない場合がある、当然これら４例も表７にあげた治療以外にもＤＩＣ、低タンパク血症、心不全に対する治療も行ったが救命し得なかった。これら種々の合併症を早期にとらえ、それぞれに対して早期に確実な治療を行うことが重要と反省させられた。

【まとめ】当施設で経験した冠状動脈後遺症を合併した川崎病１２５例について、急性期およびその後の治療について検討した。

1）急性期早期の治療はアスピリンを主体とした抗血栓療法で各群間に大きな差はなかった。
2）発病早期からの大量ガンマ・グロブリン療法にもかかわらず（巨大）冠状動脈瘤を形成してくる例が存在した。
3）巨大冠状動脈瘤合併例は２剤以上での抗血栓療法を必要とした。
4）強力な抗血栓療法にもかかわらず心筋梗塞を合併してくる例が存在した。
5）怠薬にて心筋梗塞を発症する例があった。
6）ＰＴＣＲは有効な治療法のひとつであるが無症候性心筋梗塞例には無効であった。
7）急性期には冠状動脈瘤に対する抗血栓療法のみならず、種々の合併症に対する確実な治療、管理が重要である。

表５　心筋梗塞発症前の治療 (n:12)

アスピリン(ASA)＋ディピリダモール	5例
ASA＋チクロピジン	2例
フルルビプロフェン＋ディピリダモール	1例
ASA＋PGE$_1$＋ウロキナーゼ＋ヘパリン	1例
怠薬	3例

表６　死亡原因

急性期	
Case 1	間質性肺炎、DIC、肺出血
Case 2	低蛋白血症、低Na血症、全身浮腫、DIC
Case 3	僧帽弁閉鎖不全出現による急性左心不全
Case 4	急性心筋梗塞(再梗塞)
遠隔期	
Case 5	突然死(急性期に心筋梗塞の既往有り)

表7　死亡例の治療

Case 1	アスピリン(ASA)
Case2	フルルビプロフェン→ASA＋ディピリダモール
	→ASA＋γ-グロブリン(400mg/kg X5, 400mg/kg X2)
Case3	ASA→ASA＋γ-グロブリン(400mg/kg X3)→ASA
Case4	フルルビプロフェン＋γ-グロブリン(150mg/kg X3, 300mg/kg X1)
	→ASA→ASA＋PGE$_1$＋ウロキナーゼ＋ヘパリン→★
	→PTCR→ASA＋チクロピジン→★
Case5	ASA→★→PTCR＋ヘパリン→ASA＋ディピリダモール＋β遮断薬

(★；心筋梗塞)

検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります

要約:当施設にて過去11年間に経験した急性期直後の冠状動脈造影にて異常が認められた川崎病125例の急性期およびその後の治療について検討した。動脈瘤群は83例、巨大動脈瘤群は42例であった。12例は心筋梗塞を発症し、5例が死亡した。いづれの群でも急性期の治療ではアスピリン単独が最も多かった。病初期より十分なガンマ・グロブリンを投与しても巨大動脈瘤を含む冠状動脈後遺症を残す例が存在した。遠隔期の治療はアスピリン少量投与が最も多いが、巨大動脈瘤では多剤併用を行った。多剤併用にもかかわらず心筋梗塞を発症する例がある一方、怠薬による心筋梗塞例が存在した。